

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 542**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/515 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04763833 .3**

(86) Fecha de presentación : **05.08.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1658054**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

(54) Título: **Forma farmacéutica protegida contra un posible abuso.**

(30) Prioridad: **06.08.2003 DE 103 36 400**
24.12.2003 DE 103 61 596
22.04.2004 DE 10 2004 020 220
01.07.2004 DE 10 2004 032 051

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73) Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

(72) Inventor/es: **Bartholomäus, Johannes;**
Kugelmann, Heinrich y
Arkenau-Maric, Elisabeth

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 289 542 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica protegida contra un posible abuso.

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica protegida contra un posible abuso termoconformada por extrusión que no se decolora y que, además de uno o más principios activos de potencial abuso (A) y, en caso dado, sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles (B), también contiene como mínimo un polímero sintético o natural (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), presentando tanto el componente (C) como el componente (D) dado el caso incluido una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N, y también se refiere a un procedimiento para la 10 producción de la forma farmacéutica según la invención.

Numerosos principios activos farmacéuticos son susceptibles de un potencial abuso que, además de ser muy eficaces en su campo de aplicación correspondiente, pueden ser utilizados por una persona para provocar efectos que no corresponden a su uso previsto. Por ejemplo, los opiáceos, que son muy eficaces para combatir dolores fuertes a muy 15 fuertes, con frecuencia son utilizados como drogas para provocar estados de euforia.

Para llevar a cabo el abuso, por ejemplo el abusador tritura con un mortero las formas farmacéuticas correspondientes, tales como tabletas o cápsulas, extrae el principio activo del polvo así obtenido con ayuda de un líquido, preferentemente acuoso, y se administra la solución resultante, en caso dado después de filtrarlo con algodón o celulosa, vía parenteral, en particular vía intravenosa. En comparación con un abuso de ingesta oral, con este tipo de administración se produce una mayor aceleración de la afluencia del principio activo, lo que provoca en resultado deseado por el abusador, a saber: la "subida". Esta "subida" también se consigue cuando la forma farmacéutica pulverizada se administra vía nasal, esto es cuando se esnifa. Dado que las formas farmacéuticas orales retardadas que contienen principios activos de potencial abuso normalmente no producen la "subida" deseada por el abusador, incluso 20 en caso de una ingestión oral de una cantidad extremadamente alta, las formas farmacéuticas se trituran y de ellas se extraen los principios activos.

Para evitar el abuso, en el documento US-A-4,070,494 se propone añadir un producto hinchable a la forma farmacéutica. Este se hincha al añadir agua durante la extracción del principio activo y hace que el filtrado separado del gel 30 sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

La tableta de varias capas dada a conocer en el documento WO 95/20947, que contiene el principio activo de potencial abuso y como mínimo un formador de gel separados en cada caso en capas diferentes, se basa en un planteamiento similar al indicado anteriormente para evitar el abuso vía parenteral.

35 El documento WO 03/015531 A2 da a conocer otro planteamiento para evitar el abuso vía parenteral. En dicho documento se describe una forma farmacéutica que contiene un analgésico opioide y un colorante como agente disuasivo. El color, que se libera por una manipulación improcedente de la forma farmacéutica, tiene el objeto de hacer que el abusador desista de utilizar esta forma farmacéutica manipulada.

40 Otra posibilidad conocida para dificultar el abuso consiste en añadir a la forma farmacéutica antagonistas de sus principios activos, por ejemplo naloxona o naltrexona en el caso de los opioides, o compuestos que producen reacciones fisiológicas de rechazo, por ejemplo *Radix Ipecacuanha* = ipecacuana.

45 Sin embargo, dado que, en la mayoría de los casos, para el abuso es necesario pulverizar las formas farmacéuticas que contienen un principio activo de posible abuso, el objetivo de la presente invención consistía en dificultar o impedir la pulverización de la forma farmacéutica que precede al abuso con los medios normalmente disponibles para un potencial abusador y, en consecuencia, poner a disposición una forma farmacéutica sólida para principios activos de potencial abuso que garantice el efecto terapéutico deseado en caso de una administración conforme a lo prescrito, pero cuyos principios activos no se puedan convertir en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.

55 Este objetivo se resuelve mediante la preparación de la forma farmacéutica a prueba de abuso termoconformada por extrusión que no se decolora según la invención, la cual, además de uno o más principios activos de potencial abuso (A), también contiene como mínimo un polímero sintético o natural (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), presentando tanto el componente (C) como el componente (D) dado el caso incluido una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.

60 Utilizando polímeros con la resistencia mínima a la rotura arriba indicada (medida tal como se indica en la solicitud), preferentemente en cantidades tales que la forma farmacéutica también presente dicha resistencia mínima a la rotura de como mínimo 500 N, se impide la pulverización de la forma farmacéutica con los medios habituales y, con ello, se dificulta considerablemente o se evita el abuso posterior.

65 Cuando no se tritura lo suficiente no puede darse una administración parenteral, en particular intravenosa, inocua, o la extracción del principio activo se prolonga demasiado para el abusador. Una excesiva ingestión oral no provoca ninguna "subida", ya que no se produce ninguna liberación espontánea.

De acuerdo con la invención, por “trituración” se entiende la pulverización de la forma farmacéutica con los medios habituales normalmente disponibles para un abusador, por ejemplo un mortero y una mano de mortero, un martillo, un mazo u otro medio habitual para pulverizar aplicando fuerza.

- 5 Por consiguiente, la forma farmacéutica según la invención es adecuada para impedir el abuso por vía parenteral, nasal y/u oral de principios activos, preferentemente de principios activos farmacéuticos, de potencial abuso.

10 Los principios activos farmacéuticos de potencial abuso, al igual que las cantidades a utilizar de los mismos y los procedimientos para su producción, son conocidos por los especialistas y pueden estar contenidos en la forma farmacéutica según la invención como tales, en forma de sus derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de las sales o solvatos correspondientes, como racematos o estereoisómeros. La forma farmacéutica según la invención también es adecuada para la administración de varios principios activos farmacéuticos en una sola forma farmacéutica. Preferentemente, la forma farmacéutica sólo contiene un principio activo determinado.

15 La forma farmacéutica según la invención es particularmente adecuada para evitar el abuso de como mínimo un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que incluye opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, barbitúricos, estimulantes y otros narcóticos.

20 La forma farmacéutica según la invención es perfectamente adecuada para impedir el abuso de opioides, tranquilizantes o de otros narcóticos seleccionados de entre el grupo que incluye N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, al-
faprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilamino-propiofeno-
na (amfepramona), (\pm)-a-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetamini-
lo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-cloro-
fenil)-9-metil-6H-tien[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetyl-4,5a-epoxi-7a[(S)-
1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-ethylbarbitúrico
25 (butobarbital), butorfanol, carbamato de (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dime-
tilo (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-
benzodiazepin-2-ilamina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)diona
30 (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-
dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-ethyl-1-metil-1H-tien[2,3-
e][1,4]diazepin-2(3H)ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol[3,2-d][1,4]benzodia-
35 zepin-6(5H)ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β (1aH,5aH)-tropano-carboxilato] (cocaína), 4,5a-epoxi-3-
metoxi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-ethylbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfano, ci-
40 prenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida,
(+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamor-
fona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (diazepam), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6a-morfi-
45 nanol (dihidrocodeína), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6a-morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, di-
metiltiambuteno, dioxfetilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]
50 cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3a][1,4]benzodiazepina (estazolam), eto-
heptazina, etilmetiltiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzociazepin-3-carboxilato]
55 (etiloflacepato), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-
1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-etenmorfinan-3-ol (etorfina), N-ethyl-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilami-
na (fencanfamina), 7-[2- α -metilfenetilamino]etil-teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propionitrilo (fenpro-
porex), N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-
2(3H)ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-tri-
55 fluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin(3H)ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazol
[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona (haloxazolam), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidroco-
dona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmor-
60 finano, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazin[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)diona (ketazol-
lam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-
difenil-heptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-
65 metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-
nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-ben-
zodiazepin-2(3H)ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (lor-
metazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-
70 fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)- α -metilfenetil-amina (mefenorex), meperidina, 2-me-
til-2-propiltrimetilen-dicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, N, α -dimetil-fenetil-ami-
na (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona
75 (metacualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metilfenidato), ácido 5-ethyl-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfe-
nobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilon), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imida-
zo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidrilsulfonil)acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-mor-
finen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (\pm)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-
80 dibenzo[b,d]piran-9(6 α H)ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-
benzodiazepin-2(3H)ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fe-

ES 2 289 542 T3

nil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanova, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-(3*H*)ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloxazol[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)ona (oxazolam), 4,5*α*-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), *papaveretum*, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato) (petidina), fena-doxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fennmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetil-fenetil-amina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-(3*H*)ona (pinazepam), alcohol α -(2-piperidil)benzhidrídico (piradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinetil)-N-(2-piridil) propionamida, metil-{3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanoamida) piperidin]propanoato} (remifentanilo), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metil-butil)-barbitúrico (secobarbital), *N*-(4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil)propionanilida (sufentanilo), 7-cloro 2-hidroximetil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (temazepam), 7-cloro 5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato) (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinibital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil ciclohexil)fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metilpropil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol, preferentemente en forma de racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxílico, y también los compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso sus derivados correspondientes, en particular amidas, ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos, de forma especialmente preferente los clorhidratos.

La forma farmacéutica según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado de entre el grupo que incluye oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol y sus derivados o compuestos fisiológicamente compatibles, preferentemente sus sales y solvatos, en particular sus clorhidratos.

La forma farmacéutica según la invención también es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado de entre el grupo que incluye (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metilpropil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometilciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferentemente sus clorhidratos, enantiómeros, esteroisómeros, diastereoísmicos y racematos fisiológicamente compatibles, y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

En los documentos EP-A-693475 y EP-A-780369 se describen estos compuestos y sus procedimientos de preparación.

Para lograr la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica según la invención se utiliza como mínimo un polímero sintético o natural (C) con una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N, medida de acuerdo con el método dado a conocer en la presente solicitud. Para ello preferentemente se utiliza como mínimo un polímero seleccionado de entre el grupo que incluye óxidos de polialquíleno, preferentemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, sus copolímeros y mezclas de como mínimo dos de los polímeros mencionados. Preferentemente se utilizan óxidos de polialquíleno termoplásticos de alto peso molecular. De forma especialmente preferente se utilizan óxidos de polietileno de alto peso molecular con un peso molecular de como mínimo 0,5 millones, preferentemente como mínimo de 1 millón a 15 millones, determinado por medición reológica. Estos polímeros presentan una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP, medida en solución acuosa al 5% en peso con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo nº 2/velocidad de rotación: 2 rpm), de 400 a 4.000 cP medida en solución acuosa al 2% con ayuda del viscosímetro arriba indicado (husillo nº 1 ó 3/velocidad de rotación: 10 rpm) o de 1.650 a 10.000 cP medida en solución acuosa al 1% con ayuda del viscosímetro arriba indicado (husillo nº 2/velocidad de rotación: 2 rpm).

Preferentemente los polímeros se utilizan en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

Además, para lograr la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica según la invención además se utiliza como mínimo una cera natural o sintética (D) con una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N, medida

de acuerdo con el método dado a conocer en la presente solicitud. Son preferentes las ceras con un punto de reblandecimiento de como mínimo 60°C. De forma especialmente preferente se utiliza cera de carnauba y cera de abeja. De forma totalmente preferente se utiliza cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palmera carnauba y que presenta un punto de reblandecimiento de como mínimo 80°C. Si se utiliza adicionalmente el componente de cera, éste se emplea junto con el como mínimo polímero (C) en cantidades tales que la forma farmacéutica presente una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.

El componente (C) se utiliza preferentemente en una cantidad del 20 al 99,9% en peso, en especial de como mínimo el 30% en peso, de forma totalmente preferente de como mínimo el 40% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

Como sustancias auxiliares (B) se pueden utilizar las sustancias auxiliares conocidas y habituales para la formulación de formas farmacéuticas sólidas. Preferentemente, éstas consisten en plastificantes, como polietilenglicol; sustancias auxiliares que influyen en la liberación del principio activo, preferentemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, en especial polímeros hidrófilos, en particular hidroxipropilmethylcelulosa o hidroxipropilcelulosa; y/o antioxidantes. Como antioxidantes adecuados se pueden mencionar: ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, en especial butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y α -tocoferol.

Preferentemente el antioxidante se utiliza en cantidades entre el 0,01 y el 10% en peso, en especial de entre el 0,03 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas según la invención se caracterizan porque, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de los medios de trituración normalmente disponibles para un abusador, como un mortero y una mano de mortero. De este modo queda prácticamente excluida la posibilidad de abuso por vía oral, parenteral, en particular intravenosa, o nasal. No obstante, para prevenir cualquier abuso posible de las formas farmacéuticas según la invención, en una realización preferente las formas farmacéuticas según la invención pueden contener como sustancias auxiliares (B) otros agentes que dificulten o impidan el abuso.

Por consiguiente, la forma farmacéutica a prueba de abuso según la invención, que junto con uno o más principios activos de potencial abuso también contiene como mínimo un polímero endurecedor (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), puede contener además como mínimo uno de los siguientes componentes (a)-(f) como sustancias auxiliares (B):

- (a) como mínimo una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea;
- (b) como mínimo un agente de aumento de viscosidad que forma un gel en un extracto obtenido de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, gel que preferentemente sigue siendo distingible visualmente al incorporarlo a otra cantidad de un líquido acuoso;
- (c) como mínimo un antagonista para cada uno de los principios activos de potencial abuso;
- (d) como mínimo un emético;
- (e) como mínimo un colorante como agente disuasivo;
- (f) como mínimo una sustancia amarga.

Cada uno de los componentes (a) a (f) es adecuado por sí mismo para proteger adicionalmente la forma farmacéutica según la invención contra el abuso. El componente (a) es adecuado preferentemente como protección contra abuso vía nasal, oral y/o parenteral, en particular intravenosa; el componente (b) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso vía parenteral, en especial intravenosa, y/o nasal; el componente (c) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso vía nasal y/o parenteral, en especial intravenosa; el componente (d) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso vía parenteral, en particular intravenosa, y/u oral y/o nasal; el componente (e) es adecuado como agente disuasorio visual contra el abuso vía oral o parenteral; y el componente (f) es adecuado como protección contra el abuso vía oral o nasal. Gracias al uso adicional según la invención de como mínimo uno de los componentes arriba mencionados, se puede dificultar de modo aún más efectivo el abuso de las formas farmacéuticas según la invención.

En una forma de realización, la forma farmacéutica según la invención también puede contener una combinación de dos o más de los componentes (a)-(f), preferentemente (a), (b) y en caso dado (c) y/o (f) y/o (e), o (a), (b) y en caso dado (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma farmacéutica según la invención puede contener todos los componentes (a)-(f).

Cuando la forma farmacéutica contra el abuso según la invención incluye el componente (a), como sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea de acuerdo con la invención entran en consideración todas aquellas sustancias

ES 2 289 542 T3

que, en caso de una administración correspondiente a través de la cavidad nasal y/o faríngea, provoquen una reacción del cuerpo que o bien sea tan desagradable para el abusador que éste ya no quiera continuar la administración, por ejemplo escozor, o bien dificulte la toma del principio activo correspondiente de modo fisiológico, por ejemplo aumentando la secreción nasal o provocando estornudos. Estas sustancias que normalmente irritan la cavidad nasal y/o faríngea también pueden provocar una sensación muy desagradable, llegando incluso a causar un dolor insopportable, en caso de una administración parenteral, principalmente intravenosa, de modo que el abusador ya no quiere o ya no puede continuar la toma.

Algunas sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea especialmente adecuadas son aquellas que provocan escozor, picor, ganas de estornudar, aumento de la secreción o una combinación de como mínimo dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y la cantidad a emplear normalmente de las mismas son conocidas en sí por los especialistas o se pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares.

La sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea del componente (a) se basa preferentemente en uno o más componentes, o en una o más partes de una planta, de como mínimo una sustancia picante.

Los especialistas conocen las sustancias picante correspondientes, que se describen por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2^a edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, página 82 y siguientes.

Por "unidad de administración" se entiende una unidad de dosis separada o separable, por ejemplo una tableta o una cápsula.

Preferentemente, a la forma farmacéutica según la invención se le pueden añadir, como componente (a), uno o más componentes de como mínimo una droga picante seleccionada de entre el grupo consistente en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (pimienta cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicace Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, de forma especialmente preferente entre el grupo consistente en *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (pimienta cayena) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).

Los componentes de las drogas picantes consisten preferentemente en compuestos de *o*-metoxi(metil)fenol, compuestos amida de ácido, aceites de mostaza o compuestos sulfuro, o en compuestos derivados de éstos.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un componente de droga picante seleccionado de entre el grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol, α -asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferentemente capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vainillil-9E-octadecenoamida, dihidrocapsaicina, nor-dihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorecapsaicina, piperina, preferentemente trans-piperina, glucosinolatos, preferentemente basados en aceites de mostaza no volátiles, de forma especialmente preferente basados en aceite de mostaza *p*-hidroxibencílico, aceite de mostaza metilmercaptopropano o aceite de mostaza metilsulfonílico, y compuestos derivados de estos componentes.

Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención puede contener partes de una planta que contienen las sustancias picantes correspondientes en una cantidad de entre el 0,01 y el 30% en peso, en especial de entre el 0,1 y el 0,5% en peso, en cada caso con respecto al peso total de la unidad de administración. Cuando se utilizan uno o más componentes de las sustancias picantes correspondientes, su cantidad en una unidad de administración según la invención oscila preferentemente entre el 0,001 y el 0,005% en peso, con respecto al peso total de la unidad de administración.

Otra posibilidad para prevenir el abuso de la forma farmacéutica según la invención consiste en añadir a la misma, como componente (b) adicional contra el abuso de la forma farmacéutica, como mínimo un agente que aumenta la viscosidad formando un gel en un extracto obtenido de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferentemente de un extracto acuoso obtenido de la forma farmacéutica, gel que apenas se puede administrar sin riesgo y que preferentemente sigue siendo distingible visualmente al incorporarlo a otra cantidad de un líquido acuoso.

En el sentido de la presente invención, "distingibilidad visual" significa que el gel que contiene el principio activo formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferentemente al introducirlo con una aguja hipodérmica en otra cantidad de líquido acuoso a 37°C, sigue siendo esencialmente insoluble y coherente y no se puede dispersar sencillamente de modo que se pueda llevar a cabo una administración sin riesgo vía parenteral, principalmente intravenosa. Preferentemente, la distingibilidad visual dura como mínimo un minuto, preferentemente como mínimo 10 minutos.

El aumento de la viscosidad del extracto dificulta o incluso impide que éste pueda pasar por la aguja o ser inyectado. Si el gel sigue siendo distingible visualmente, ello significa que el gel obtenido, al ser introducido en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo mediante inyección en sangre, primero se mantiene en forma de hilo, en gran medida continuo, que se divide en pequeños fragmentos por acción mecánica, pero que no se puede dispersar o disolver para que pueda administrarse sin riesgo vía parenteral, principalmente intravenosa. En combinación con como mínimo uno

de los componentes (a) a (e) dado el caso presentes, esto provoca adicionalmente un escozor molesto, vómitos, un sabor desagradable y/o una disuasión visual.

En consecuencia, la administración vía intravenosa del gel correspondiente muy probablemente provocaría una obstrucción en los vasos asociada a graves daños para la salud del abusador.

Para comprobar si un agente de aumento de viscosidad es adecuado para ser utilizado como componente (b) en la forma farmacéutica según la invención, el principio activo se mezcla con el agente de aumento de la viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si se forma un gel que satisface los requisitos arriba indicados, el agente de aumento de la viscosidad en cuestión es adecuado como disuasorio o inhibidor adicional contra el abuso en el caso de las formas farmacéuticas según la invención.

Si se añade el componente (b) a la forma farmacéutica según la invención, preferentemente se utilizan uno o más agentes de aumento de la viscosidad seleccionados de entre el grupo que incluye celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa de sodio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa de sodio (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferentemente de cítricos o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), *Iota carragenina* (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gelan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), harina de semillas de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sodio, trágacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado Welan Gum (K1A96), goma xantano (Xantural 180®). Los xantanos son especialmente preferentes. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales bajo los cuales los materiales correspondientes se distribuyen en el mercado. En general, una cantidad de entre el 0,1 y el 20% en peso, en especial de entre el 0,1 y el 15% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica, del agente o los agentes de aumento de viscosidad mencionados es suficiente para satisfacer los requisitos arriba indicados.

Si están previstos, los agentes de aumento de la viscosidad del componente (b) están incluidos en la forma farmacéutica según la invención preferentemente en cantidades ≥ 5 mg por unidad de administración, es decir, por unidad de dosis.

En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, como componente (b) se utilizan aquellos agentes de aumento de viscosidad que, durante la extracción a partir de la forma farmacéutica con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, formen un gel que incluya burbujas de aire. Los geles así obtenidos se caracterizan por un aspecto turbio, que también previene ópticamente al posible abusador y le disuade de su administración vía parenteral.

En caso dado, el componente (C) también puede servir como agente de aumento de viscosidad adicional que forma un gel con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso.

También es posible formular los agentes de aumento de viscosidad y el resto de los componentes en lugares separados físicamente entre sí en la forma farmacéutica según la invención.

Además, para prevenir y proteger contra el abuso de la forma farmacéutica según la invención, ésta puede incluir el componente (C), es decir, uno o más antagonistas del principio o los principios activos de potencial abuso. Los antagonistas se disponen preferentemente en un lugar separado físicamente de los demás componentes de la forma farmacéutica según la invención y no producen ningún efecto cuando ésta se utiliza conforme a lo prescrito.

Los antagonistas adecuados para impedir el abuso de los principios activos son conocidos en sí por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma farmacéutica según la invención como tales o en forma de sus derivados correspondientes, principalmente de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sales o solvatos.

Cuando el principio activo incluido en la forma farmacéutica es un opioide, como antagonistas entran en consideración preferentemente aquellos seleccionados de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso en forma de un compuesto correspondiente fisiológicamente compatible, principalmente en forma de una base, de una sal o de un solvato. Cuando está prevista añadir el componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan preferentemente en una cantidad ≥ 1 mg, en especial en una cantidad de 3 a 100 mg, de forma totalmente preferente en una cantidad de 5 a 50 mg por forma farmacéutica, es decir, por unidad de dosis.

Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta como principio activo un estimulante, el antagonista preferente es un agente neuroléptico, en especial como mínimo un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tiroidiazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención presenta estos antagonistas en la dosificación terapéutica habitual conocida por los especialistas, en especial en una cantidad entre el doble y el triple de la habitual por unidad de dosis.

5 Cuando la combinación para prevenir y proteger contra el abuso de la forma farmacéutica según la invención incluye el componente (d), puede presentar como mínimo un emético, el cual preferentemente se dispone en un lugar separado físicamente de los demás componentes de la forma farmacéutica según la invención y que no debería desarrollar ningún efecto en el cuerpo cuando ésta se utiliza conforme a lo prescrito.

10 Los eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo son conocidos en sí por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma farmacéutica según la invención bien como tales o bien en forma de sus derivados correspondientes, principalmente de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sales o solvatos.

15 En la forma farmacéutica según la invención, entran en consideración preferentemente los eméticos basados en uno o más componentes de *Radix Ipecacuanhae* (ipecacuana), en especial basado en el componente emetina, tal como se describen por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2^a edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982.

20 Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención puede contener como componente (d) el emético emetina, preferiblemente en una cantidad ≥ 3 mg, en especial ≥ 10 mg y de forma totalmente preferente en una cantidad ≥ 20 mg por forma farmacéutica, es decir, por unidad de dosis.

25 Para la protección contra el abuso según la invención también se utiliza preferentemente apomorfina como emético, en especial en una cantidad ≥ 3 mg, en particular > 5 mg y de forma totalmente preferente ≥ 7 mg por unidad de dosis.

30 Cuando la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (e) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, utilizando tales colorantes se provoca la coloración intensa de la solución acuosa correspondiente, en particular cuando se intenta extraer el principio activo para su administración vía parenteral, principalmente intravenosa, que puede disuadir al potencial abusador. Gracias a esta coloración también se puede evitar el abuso por vía oral, que normalmente también se realiza a través de una extracción acuosa del principio activo. En el documento WO 03/015531 se indican colorantes adecuados y las cantidades necesarias para el efecto disuasorio necesario, y la exposición correspondiente se considera como parte de la presente y se incorpora aquí como referencia.

35 Cuando la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (f) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, mediante esta adición de como mínimo una sustancia amarga se impide además el abuso por vía oral y/o nasal, a causa del mal sabor que ésta da a la forma farmacéutica.

40 En el documento US-2003/0064099 A1 se dan a conocer sustancias amargas adecuadas y las cantidades eficaces a emplear, y la exposición correspondiente se considera como parte de la presente solicitud y se incorpora aquí como referencia. Como sustancias amargas adecuadas preferentes se mencionan: aceites aromáticos, preferentemente esencia de menta, aceite de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas procedentes frutas, preferentemente de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de éstas, y/o benzoato de denatonio (Bitrex®). De 45 forma especialmente preferente se utiliza benzoato de denatonio.

50 La forma farmacéutica sólida según la invención es adecuada para la administración vía oral, vaginal o rectal, preferentemente vía oral. Preferentemente no tiene forma de película. La forma farmacéutica según la invención se puede presentar en forma multiparticulada, preferentemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, dado el caso introducidos en cápsulas o comprimidos en tabletas, preferentemente para la administración vía oral. Preferentemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño o una distribución de tamaño de entre 0,1 y 3 mm, en especial de entre 0,5 y 2 mm. Dependiendo de la forma farmacéutica deseada, dado el caso también se utilizan las sustancias auxiliares (B) habituales para la formulación de la forma farmacéutica.

55 La forma farmacéutica a prueba de abuso según la invención se obtiene mediante termoconformación con ayuda de una extrusora sin que en este proceso se observe una decoloración del producto de extrusión.

60 Para estudiar en qué medida se produce la decoloración durante esta termoconformación, se determina en primer lugar el color de la mezcla de los componentes de partida de los que se compone la forma farmacéutica, sin adición de un componente cromóforo, por ejemplo un pigmento colorante o un componente colorante propio (por ejemplo α -tocoferol). Según la invención, a continuación se termoconforma esta composición, realizándose todas las etapas del procedimiento, incluido el enfriamiento del producto de extrusión, bajo atmósfera de gas inerte. Con fines comparativos, se prepara la misma composición según el mismo procedimiento, pero sin atmósfera de gas inerte. Se determina la coloración de la composición de partida de la forma farmacéutica preparada según la invención y de la forma farmacéutica preparada con fines comparativos. La determinación se realiza con ayuda del "Munsell Book of Colour", Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EE.UU., edición 1966. Si la coloración de la forma farmacéutica termoconformada según la invención es una coloración con el nº de identificación N 9,5/, pero como máximo una

coloración con el nº de identificación 5Y 9/1, la termoconformación se clasifica como “sin decoloración”. Cuando la forma farmacéutica presenta una coloración con el nº de identificación 5Y 9/2 o más, determinada según el Munsell Book of Colour, la termoconformación se clasifica como “con decoloración”.

5 Sorprendentemente, las formas farmacéuticas sólidas a prueba de abuso según la invención no presentan una decoloración assignable según lo arriba explicado cuando todo el proceso de producción se realiza bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno, con ayuda de una extrusora para la termoconformación.

10 Por tanto, otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la producción de las formas farmacéuticas a prueba de abuso según la invención, caracterizado porque

15 z) se mezclan los componentes (A), (B) y (C) y el componente (D) dado el caso presente y se mezclan conjuntamente los componentes a) a f) dado el caso presentes o, si es necesario, se mezclan éstos últimos por separado empleando el componente (C) y, dado el caso, (D),

y) la mezcla resultante o las mezclas resultantes se calientan en la extrusora como mínimo hasta el punto de reblandecimiento del componente (C) y se extruden a través de la abertura de salida de la extrusora mediante la aplicación de una fuerza,

20 x) el producto de extrusión, aún plástico, se separa y se conforma para obtener la forma farmacéutica o

w) el producto de extrusión separado, enfriado y dado el caso recalentado se conforma para obtener la forma farmacéutica,

25 realizándose las etapas y) y x) del procedimiento, y en dado el caso las etapas z) y w) del procedimiento, bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de los componentes según la etapa z) del procedimiento también puede realizarse ya en la extrusora.

30 La mezcla de los componentes (A), (B), (C) y en caso dado (D), y también los otros componentes (a)-(f) dado el caso presentes y en caso dado los componentes (C) y el componente (D) dado el caso presentes también puede realizarse eventualmente, en cada caso, en un aparato mezclador conocido por los especialistas. El aparato mezclador puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, una mezcladora agitadora, una mezcladora de cizallamiento o una mezcladora de circulación forzada.

35 Según la invención, antes de la mezcla con los otros componentes, el componente (C) y el componente (D) en caso dado presente preferentemente se dotan de un antioxidante. Esto puede llevarse a cabo mezclando los dos componentes (C) y el antioxidante, preferentemente disolviendo o suspendiendo el antioxidante en un disolvente volátil y mezclando homogéneamente esta solución o suspensión con el componente (C) y el componente (D) dado el caso presente y eliminando el disolvente mediante secado, preferentemente bajo atmósfera de gas inerte.

40 Para producir las formas farmacéuticas según la invención que contienen subunidades con otras sustancias auxiliares que impiden o dificultan el abuso, las mezclas según z) pueden coextrudirse o extrudirse por separado.

45 En cualquier caso, la mezcla o las mezclas calentadas en la extrusora hasta alcanzar como mínimo el punto de reblandecimiento del componente (C), preferentemente fundidas, se extruden de la extrusora a través de una boquilla con como mínimo un agujero.

50 Para la realización del procedimiento según la invención, preferentemente se emplean las extrusoras habituales, en especial aquellas de tornillo sin fin, equipadas tanto con uno como con dos tornillos sin fin.

55 La extrusora presenta preferentemente como mínimo dos zonas de temperatura; en la primera zona, que sigue a una zona de entrada y en caso dado de mezcla, se calienta la mezcla hasta alcanzar como mínimo el punto de reblandecimiento del componente (C). El caudal de la mezcla se encuentra preferentemente entre 2,0 kg y 8,0 kg/hora.

Tras calentar hasta alcanzar como mínimo el punto de reblandecimiento del componente (C), la mezcla fundida se transporta con ayuda de los tornillos sin fin, se continúa homogeneizando, se comprime o se compacta, de modo que justo antes de la salida por la boquilla de la extrusora esté sometida a una presión mínima de 5 bar, preferentemente de como mínimo 10 bar, y se extrude a través de la boquilla como una cuerda o cuerdas de extrusión, dependiendo de cuántos agujeros presente la boquilla. La geometría de la boquilla o de los agujeros puede elegirse libremente. Por ejemplo, la boquilla o los agujeros pueden presentar una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, teniendo la sección transversal redonda preferentemente un diámetro de 0,1 mm a 15 mm y la sección transversal oblonga preferentemente un ajuste longitudinal máximo de 21 mm y una extensión transversal de 10 mm. La boquilla o los agujeros tienen preferentemente una sección transversal redonda. La camisa de la extrusora empleada según la invención puede calentarse o enfriarse. La regulación de temperatura correspondiente, es decir el calentamiento o el enfriamiento, se realiza en función de que la mezcla que se desea extrudir presente como mínimo una temperatura media (temperatura de producto) correspondiente a la temperatura de reblandecimiento del componente (C) y no sobrepase una temperatura que pueda perjudicar al principio activo de potencial abuso que se desea procesar. La temperatura de la mezcla

ES 2 289 542 T3

que se desea extrudir se ajusta preferentemente por debajo de 180°C, en particular por debajo de 150°C, pero como mínimo a la temperatura de reblandecimiento del componente (C).

5 Tras la extrusión de la mezcla fundida y en caso dado el enfriamiento de la cuerda o cuerdas extruidas, preferentemente los productos de extrusión se desmenuzan. Esto se lleva a cabo preferentemente cortando los productos de extrusión con cuchillas móviles o rotatorias, cortadores por chorro de agua, alambres, hojas, o con ayuda de cortadores láser.

10 Para almacenar de forma intermedia o definitiva el producto de extrusión, en caso dado separado, o de la forma final de la forma farmacéutica según la invención, no se requiere atmósfera de gas inerte.

15 Para dar a la forma farmacéutica su forma final, el producto de extrusión separado puede pelletizarse o comprimirse para formar tabletas con los métodos usuales. Sin embargo, también es posible no separar el producto de extrusión con forma de cuerda y conformarlo con ayuda de rodillos de calandria de marcha opuesta, que presenten cavidades enfrentadas en su superficie lateral rotatoria, para obtener las formas finales, preferentemente tabletas, y separar éstas por los métodos usuales.

20 Cuando el producto de extrusión, en caso dado separado, no se ha de conformar de inmediato para obtener la forma final, sino que se ha de enfriar para su almacenamiento, tras este último se requerirá una atmósfera de gas inerte, preferentemente una atmósfera de nitrógeno, que se ha de mantener para calentar el producto de extrusión almacenado hasta la plastificación y conformación definitiva de la forma farmacéutica.

25 La aplicación de fuerza en la extrusora sobre la mezcla, como mínimo plastificada, se ajusta controlando la velocidad de rotación del dispositivo transportador en la extrusora y su geometría, y mediante el dimensionamiento de la abertura de salida, de modo que en la extrusora se establezca, preferentemente antes de la extrusión inmediata de la mezcla plastificada, la presión necesaria para ello. Mediante sencillos ensayos preliminares pueden determinarse para la composición en cuestión los parámetros de extrusión necesarios para obtener como resultado una forma farmacéutica con una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.

30 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención se presenta como una tableta, una cápsula o como un sistema terapéutico osmótico oral (OROS), preferentemente en caso presentar como mínimo otro componente que impide el abuso (a)-(f).

35 Siempre que la forma farmacéutica según la invención contenga los componentes (c) y/o (d) y/o (f) se ha de procurar que éstos estén formulados de tal modo o que presenten una dosificación tan baja que, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, prácticamente no puedan desarrollar ningún efecto que perjudique al paciente o a la eficacia del principio activo.

40 Si la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se ha de elegir de tal modo que no produzca ningún efecto negativo si se lleva a cabo una administración oral conforme a lo prescrito. Sin embargo, cuando la dosificación prevista se supera en caso de abuso, se provocan náuseas o ganas de vomitar o mal sabor. Los especialistas pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares la cantidad correspondiente del componente (d) y/o (f) tolerable por el paciente en caso de una administración oral conforme a lo prescrito.

45 Sin embargo, si está prevista la utilización de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) para proteger la forma farmacéutica, independientemente de que la forma farmacéutica según la invención sea prácticamente imposible de pulverizar, dichos componentes se deberían utilizar preferentemente en una dosis lo suficientemente alta como para que, en caso de una administración abusiva de la forma farmacéutica, provoquen un intenso efecto negativo en el abusador. Preferentemente esto se consigue separando físicamente como mínimo el principio o los principios activos y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de modo que el principio o los principios activos se encuentren preferentemente en como mínimo una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en como mínimo una subunidad (Y), y los componentes (c), (d) y (f) no desarrolle su efecto durante la toma y/o en el cuerpo en caso de una administración conforme a lo prescrito y el resto de los componentes de la formulación, en particular los componentes (C) y en caso dado (D), sean idénticos.

55 Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta como mínimo 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos se pueden encontrar, en cada caso, en la misma subunidad (Y) o en subunidades (Y) diferentes. Preferentemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una sola subunidad (Y).

60 En el sentido de la presente invención, las subunidades son formulaciones sólidas que, además de sustancias auxiliares habituales conocidas por los especialistas, en cada caso contienen el o los principios activos, como mínimo un polímero (C) y el componente (D) dado el caso presente y en caso dado como mínimo uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) dado el caso presentes, o en cada caso como mínimo un polímero (C) y en caso dado (D) y el o los antagonistas y/o el o los eméticos y/o el componente (e) y/o el componente (f) y en caso dado como mínimo uno de los componentes (a) y/o (b) dado el caso presentes. En este contexto se ha de tener en cuenta que cada una de las subunidades mencionadas ha de ser formulada de acuerdo con el procedimiento arriba indicado.

- Una ventaja esencial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma farmacéutica según la invención consiste en que, cuando ésta se administra conforme a lo prescrito, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no son liberados durante la toma y/o en el cuerpo, o sólo son liberados en cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o para el éxito de la terapia, o durante el paso por el cuerpo del paciente sólo son suministrados en lugares de liberación en los que no existe una resorción suficiente para que desarrolleen su efecto. Preferentemente, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no son liberados en el cuerpo del paciente o no son percibidos por el mismo.
- Los especialistas entenderán que las condiciones arriba mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados en cada caso y de la formulación de las subunidades o de la forma farmacéutica. La formulación óptima para cada forma farmacéutica se puede determinar mediante sencillos ensayos preliminares. Lo decisivo es que las subunidades correspondientes contengan el polímero (C) y en caso dado el componente (D) y que hayan sido formuladas del modo arriba indicado.
- Si contra todo pronóstico los abusadores logran triturar una forma farmacéutica según la invención de este tipo, que presenta los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y), con el fin de abusar del principio activo, y pueden obtener un polvo que se extrae con un agente de extracción adecuado, junto con el principio activo también se obtienen los componentes (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) correspondientes en una forma en la que no se pueden separar sencillamente del principio activo, de modo que con la administración de la forma farmacéutica manipulada, en particular en caso de una administración vía oral y/o parenteral, desarrollan su efecto durante la toma y/o en el cuerpo y provocan adicionalmente un efecto negativo correspondiente al componente (c) y/o (d) y/o (f) en el abusador, o con la coloración le disuaden de intentar extraer el principio activo, con lo que se impide el abuso de la forma farmacéutica.
- La formulación de una forma farmacéutica según la invención en la que existe una separación física del principio o de los principios activos y los componentes (c), (d) y/o (e), preferentemente mediante su formulación en diferentes subunidades, se puede llevar a cabo de muchas maneras, pudiendo las subunidades correspondientes estar dispuestas en cualquier disposición física entre sí en la forma farmacéutica según la invención, siempre que se satisfagan los requisitos arriba indicados para la liberación de los componentes (c) y/o (d).
- Los especialistas entenderán que el o los componentes (a) y/o (b) dado el caso también presentes se pueden formular preferentemente tanto en las respectivas subunidades (X) e (Y) como en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y) en la forma farmacéutica según la invención, siempre que el tipo de formulación no influya negativamente en la protección de la forma farmacéutica contra el abuso ni en la liberación del principio activo en caso de una administración conforme a lo prescrito, y que la formulación también incluya el polímero (C) y dado el caso (D) y sea llevada a cabo de acuerdo con el procedimiento arriba indicado para lograr la dureza necesaria.
- En una realización preferente de la forma farmacéutica según la invención, las subunidades (X) e (Y) se presentan en forma multiparticulada, siendo preferentes las microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, y tanto para la subunidad (X) como para la subunidad (Y) se elige la misma forma, es decir, la misma conformación, para que no sea posible separar la subunidad (X) de la (Y), por ejemplo por selección mecánica. Las formas multiparticuladas presentan preferentemente un tamaño entre 0,1 y 3 mm, preferentemente entre 0,5 y 2 mm.
- Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada preferentemente también se pueden introducir en una cápsula o comprimir en una tableta, teniendo lugar las formulaciones finales correspondientes de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantengan en la forma farmacéutica resultante.
- Las subunidades multiparticuladas (X) e (Y) con una conformación idéntica tampoco deberían ser distinguibles entre sí visualmente para que el abusador no las pueda separar por simple selección. Esto se puede asegurar, por ejemplo, aplicando revestimientos idénticos, que además de esta función de igualar también pueden desempeñar otras funciones, por ejemplo la liberación retardada de uno o más principios activos o un acabado resistente a los jugos gástricos, de las diferentes subunidades.
- Las subunidades multiparticuladas también se pueden formular como una forma farmacéutica oral a modo de suspensión espesa o de suspensión en medios de suspensión farmacéuticamente inocuos.
- En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (X) e (Y) están dispuestas en forma de capas.
- Para ello, las subunidades (X) e (Y) en forma de capa están dispuestas en la forma farmacéutica según la invención preferentemente en posición vertical u horizontal entre sí, pudiendo existir en cada caso también una o más subunidades (X) en forma de capa y una o más subunidades (Y) en forma de capa en la forma farmacéutica, de modo que, además de las ordenaciones de capas preferentes (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X), también entra en consideración cualquier otra ordenación de capas, en caso dado en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).
- También es preferente una forma farmacéutica según la invención en la que la subunidad (Y) forma un núcleo que está completamente envuelto por la subunidad (X), pudiendo existir una capa de separación (Z) entre estas dos

ES 2 289 542 T3

5 capas. También es preferentemente adecuada una estructura correspondiente para las formas multiparticuladas arriba mencionadas, en cuyo caso las dos subunidades (X) e (Y) y también una capa de separación (Z) dado el caso presente, que ha de satisfacer el requisito de dureza según la invención, están formuladas en una sola forma multiparticulada. En otra forma de realización preferente de la forma farmacéutica según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo que está envuelto por la subunidad (Y), presentando esta última como mínimo un canal que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.

10 La forma farmacéutica según la invención puede presentar, en cada caso, entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), una o más capas de separación (Z), dado el caso hinchables, preferentemente una, para separar físicamente la subunidad (X) de la subunidad (Y).

15 Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa y también una capa de separación (Z) dado el caso presente en una disposición como mínimo parcialmente vertical u horizontal, preferentemente se presenta en forma de tableta o laminado.

20 15 En este contexto, en una forma de realización especialmente preferente, toda la superficie libre de la subunidad (Y) y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la o las subunidades (X) y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la o las capas de separación (Z) dado el caso presentes pueden estar revestidas con una capa barrera (Z') que impide la liberación de los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa barrera (Z') también ha de satisfacer los requisitos de dureza según la invención.

25 20 También es especialmente preferente una forma de realización de la forma farmacéutica según la invención que presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y como mínimo una capa de empuje (p) dispuesta entre ellas y en caso dado también una capa de separación (Z), y en la que todas las superficies libres de la estructura de capas, que consiste en las subunidades (X) e (Y), la capa de empuje y la capa de separación (Z) dado el caso presente, están provistas de un revestimiento semipermeable (E) que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, pero esencialmente impermeable para el principio activo y para los componentes (c) y/o (d) y/o (f), presentando dicho revestimiento (E) como mínimo una abertura en la zona de la subunidad (X) para la liberación del principio activo.

30 30 Los especialistas conocen formas farmacéuticas correspondientes, por ejemplo bajo la denominación de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), al igual que los materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros, por los documentos US 4,612,008, US 4,765,989 y US 4,783,337.

35 35 En otra forma de realización preferente, la subunidad (X) de la forma farmacéutica según la invención tiene forma de tableta cuyo borde, y en caso dado una de las dos superficies de base, están cubiertos por una capa barrera (Z') que contiene los componentes (c) y/o (d) y/o (f).

40 40 Los especialistas entenderán que las sustancias auxiliares de la o las subunidades (X) e (Y) y también de la o las capas de separación (Z) y/o de la o las capas barrera (Z') dado el caso presentes, utilizadas para la formulación de la forma farmacéutica según la invención, varían en función de su disposición en la forma farmacéutica según la invención, el tipo de administración y también dependiendo del principio activo correspondiente de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) dado el caso presentes y del componente (c) y/o (d) y/o (f). Los especialistas conocen los materiales que disponen de las propiedades necesarias en cada caso.

45 45 Cuando se impide la liberación de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) de la forma farmacéutica según la invención con ayuda de un revestimiento, preferentemente de una capa barrera, la subunidad puede consistir en materiales habituales conocidos por los especialistas, siempre que contenga como mínimo un polímero (C) y en caso dado (D) para satisfacer el requisito de dureza de la forma farmacéutica según la invención.

50 50 Si no está prevista una capa barrera (Z') correspondiente para impedir la liberación de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades se han de elegir de modo que quede prácticamente excluida una liberación de los componentes (c) y/o (d) correspondientes de la subunidad (Y). Para ello se pueden utilizar preferentemente los materiales indicados más abajo, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

55 60 Algunos materiales preferentes son los seleccionados de entre el grupo que incluye alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de polibis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebálico, preferentemente en una relación molar de 20:80 (disponibles en el mercado bajo la denominación Polife-prosan 20[®]), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico y también sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos polialquilénicos, tereftalatos de polialquíleno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos y también poliuretanos y sus copolímeros.

65 65 Algunos materiales especialmente adecuados son aquellos que se pueden seleccionar de entre el grupo que incluye metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxibutilmelcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (con un peso molecular bajo, medio o elevado), acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de sodio-celulosa, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de polisobutilo, metacrilato

de polihexilo, metacrilato de poliisodecilo, metacrilato de polilaurilo, metacrilato de polifenilo, acrilato de polimetilo, acrilato de poliisopropilo, acrilato de poliisobutilo, acrilato de polioctadecilo, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, polivinil isobutil éter, acetato de polivinilo y cloruro de polivinilo.

5 Algunos copolímeros especialmente adecuados se seleccionan de entre el grupo que incluye copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de peso molecular elevado, copolímeros de metil vinil éter y maleato de etilo, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico y copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

10 Otros materiales especialmente adecuados para la formulación de la capa barrera son policaprolactona rellena de almidón (WO98/20073), poliésteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliésteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxialcanoatos, en particular polihidroxibutiratos, polihidroxivaleriatos), caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1).

15 En caso dado, los materiales arriba mencionados se pueden mezclar con otras sustancias auxiliares habituales conocidas por los especialistas, seleccionadas preferentemente de entre el grupo que incluye plastificantes, lubricantes, antioxidantes, por ejemplo monoestearato de glicerina, derivados de triglicérido semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, polivinilpirrolidona, gelatina, 20 estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicos, polialquilenglicos y sus derivados.

25 Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta y la subunidad (Y) no revestida pueden consistir preferentemente en los materiales arriba descritos para la capa barrera. Los especialistas entenderán que la liberación del principio activo o de los componentes (c) y/o (d) de la subunidad correspondiente también se puede controlar mediante el espesor de la capa de separación.

30 La forma farmacéutica según la invención presenta una liberación controlada del principio activo. En este contexto es adecuada preferentemente para una administración al paciente de 2 veces al día.

35 La forma farmacéutica según la invención puede presentar uno o más principios activos de potencial abuso como mínimo parcialmente en forma retardada, pudiendo lograrse la liberación retardada con ayuda de los materiales y procedimientos habituales conocidos por los especialistas, por ejemplo alojando el principio activo en una matriz retardante o aplicando uno o más revestimientos retardantes. No obstante, el suministro del principio activo ha de estar controlado de tal modo que siempre se satisfagan los requisitos arriba indicados, por ejemplo que en caso de una administración conforme a lo prescrito de la forma farmacéutica, el principio o los principios activos sean liberados prácticamente por completo antes de que los componentes (c) y/o (d) dado el caso presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial. Además, la adición de materiales retardantes no ha de perjudicar a la dureza necesaria.

40 Preferentemente, la liberación controlada desde la forma farmacéutica según la invención se logra mediante el alojamiento del principio activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que sirven como materiales de matriz controlan la liberación de principio activo. Los materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos formadores de gel, en cuyo caso la liberación de principio activo tiene lugar fundamentalmente por difusión, o materiales hidrófobos, en cuyo caso la liberación de principio activo tiene lugar fundamentalmente por difusión a través de los poros de la 45 matriz.

50 Como materiales de matriz se pueden utilizar los materiales hidrófilos fisiológicamente compatibles conocidos por los especialistas. Como materiales de matriz hidrófilos se utilizan preferentemente polímeros, en especial éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. De forma totalmente preferente, como materiales de matriz se utilizan etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximethylcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

55 También son preferentes los materiales de matriz hidrófobos, tales como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o sus ésteres o éteres correspondientes, o mezclas de los mismos. De forma totalmente preferente, como materiales hidrófobos se utilizan monoglicéridos o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o mezclas de los mismos.

60 También se pueden utilizar como materiales de matriz mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos arriba mencionados.

65 Además, los componentes (C) y el componente (D) dado el caso presente, que sirven para lograr la resistencia a la rotura necesaria según la invención de como mínimo 500 N, ya pueden servir también como materiales de matriz adicionales.

Cuando la forma farmacéutica según la invención está prevista para una administración vía oral, también puede presentar preferentemente un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del valor pH del entorno de liberación. Con este revestimiento se puede lograr que la forma farmacéutica según la invención atraviese el tracto gástrico sin disolverse y no comience a liberar el principio activo hasta llegar al tracto intesti-

ES 2 289 542 T3

nal. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve en caso de un valor pH entre 5 y 7,5.

5 Los especialistas conocen los materiales y procedimientos correspondientes para la liberación retardada de los principios activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1^a edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

10 *Método para determinar la resistencia a la rotura*

Para comprobar si un material se puede utilizar como componente (C) o (D), el material se comprime en una tableta con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura correspondiente como mínimo al punto de reblandecimiento del polímero y determinada con ayuda de un diagrama DSC del material. 15 Después se determina la resistencia a la rotura de las tabletas así producidas, según el método para determinar la resistencia a la rotura de tabletas publicado en la Farmacopea Europea 1997, páginas 143, 144, método n° 2.9.8., utilizando los aparatos indicados más abajo. Como equipo de medida se utiliza una máquina de prueba de materiales "Zwick Z 2.5", máquina de prueba de materiales Fmax 2,5 kN con un recorrido de travesaño de como máximo 1.150 20 mm, que se ha de ajustar mediante un montaje con ayuda de una columna y un husillo, un espacio de trabajo libre hacia atrás de 100 mm y una velocidad de prueba regulable entre 0,1 y 800 mm/min, y un software: testControl. Para la medida se utiliza un émbolo con piezas enroscables y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, Fmax. 25 1 kN, diámetro 8 mm, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según ISO 7500-1, con certificado de ensayo de fabricante M según DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) (todos ellos aparatos de la firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR2.5TH.D09 para la máquina de prueba, el número de pedido BTC-LC 0050 N. P01 para el transductor de fuerza y el número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

La Figura 1 muestra la medida de la resistencia a la rotura de una tableta, en particular el dispositivo de ajuste (6) de la tableta (4) utilizado para ello antes de la medida y durante la misma. Para ello, la tableta (4) se dispone entre 30 la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del dispositivo para la aplicación de fuerza, que no está representado, con ayuda de dispositivos de sujeción de 2 piezas que se unen de forma fija, respectivamente a la placa de presión superior e inferior, después de ajustar la distancia (5) necesaria para el alojamiento y el centrado de la tableta a medir (no representados). Para ajustar la distancia (5), los dispositivos de sujeción de 2 piezas se pueden mover horizontalmente hacia afuera o hacia adentro en la placa de presión sobre la que están dispuestos en cada caso. 35

Las tabletas que no presentan ninguna rotura pero que en caso dado muestran una deformación plástica por la acción de la fuerza también se clasifican como resistentes a la rotura bajo la aplicación de una fuerza determinada.

40 La resistencia a la rotura de las formas farmacéuticas obtenidas según la invención se determina de acuerdo con el método de medida arriba indicado, ensayándose también otras formas farmacéuticas diferentes a las tabletas.

La invención se explica más detalladamente a continuación con referencia a los ejemplos. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no limitan la idea general de la invención.

45 Ejemplo 1

Componentes	Por tableta	Carga total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	1495,0 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hidroxipropilmelcelulosa 100 000 m Pas	33,5 mg	500,8 mg
Polietilenglicol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,2 mg	3,0 mg
Peso total	335,0 mg	5008,2 g

65 La cantidad de BHT indicada se disolvió en etanol (96%), obteniéndose una solución etanólica al 7,7% (m/m). Esta se mezcló primero con 150 g de óxido de polietileno durante 30 minutos en un mezclador de alta velocidad y a continuación se añadió la cantidad restante de óxido de polietileno y se agitó de nuevo durante 30 minutos. La masa se secó durante 12 h a 40°C. Se añadió el resto de los componentes, que se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. La mezcla en polvo se dosificó a una extrusora. Para la extrusión se empleó una extrusora de tornillo

ES 2 289 542 T3

sin fin doble de la firma Leistritz (Nürnberg), modelo Micro 27 GL 40 D, diámetro de husillo 18 mm. Se emplearon husillos con extremos romos, estando el hexágono interior del extremo de los husillos cerrado con una tapa. Como boquilla se utilizó una redonda calentable con un diámetro de 8 mm. Todo el procedimiento se realizó bajo atmósfera de N₂.

5

Para la extrusión se eligieron los siguientes parámetros:

10

Velocidad de tornillo sin fin:	100 rpm
Caudal:	4 kg/h
Temperatura de producto:	125°C
Temperatura de camisa:	120°C

15

El producto de extrusión aún caliente se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno. La cuerda enfriada se separó para formar tabletas biplanas.

20

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método arriba indicado. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero.

25

La coloración de la cuerda enfriada o de las 10 tabletas separadas a partir de la misma se determinó con ayuda del MUNSELL BOOK OF COLOUR con N 9,5/, de modo que la forma farmacéutica producida de acuerdo con el procedimiento según la invención no presentaba ninguna decoloración producido por la termoconformación con la extrusora.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 289 542 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma farmacéutica protegida contra un posible abuso termoconformada por extrusión que no se decolora que, además de uno o más principios activos de potencial abuso (A) y en caso dado sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles (B), también contiene como mínimo un polímero sintético o natural (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), estando presentes el o los componentes (C) y en caso dado (D) en cantidades tales que la forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.
- 10 2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque se presenta en forma de tabletas.
- 15 3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque como polímero (C) contiene al menos un polímero seleccionado de entre el grupo que incluye óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y sus mezclas, preferentemente óxido de polietileno.
- 20 4. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el óxido de polietileno (C) presenta un peso molecular de como mínimo 0,5 millones.
- 25 5. Forma farmacéutica según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de como mínimo 1 millón.
- 30 6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1-15 millones.
- 35 7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque como cera (D) contiene como mínimo una cera natural, semisintética o sintética con un punto de reblandecimiento de al menos 60°C.
- 40 8. Forma farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.
- 45 9. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el principio activo (A) es como mínimo uno seleccionado de entre el grupo que incluye opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
- 50 10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque además presenta como mínimo uno de los siguientes componentes a)-f):
- (a) como mínimo una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea;
 - 40 (b) como mínimo un agente de aumento de la viscosidad que forma un gel en un extracto obtenido de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, gel que preferentemente sigue siendo distingible visualmente al incorporarlo a otra cantidad de un líquido acuoso;
 - 45 (c) como mínimo un antagonista para el principio activo o los principios activos de potencial abuso;
 - (d) como mínimo un emético;
 - 50 (e) como mínimo un colorante como agente disuasivo;
 - (f) como mínimo una sustancia amarga.
- 55 11. Forma farmacéutica según la reivindicación 10, **caracterizada** porque el componente (b) es como mínimo un agente de aumento de viscosidad seleccionado de entre el grupo que incluye celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa de sodio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa de sodio (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gelan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprograt 150®), harina de semillas de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado Welan Gum (K1 A96) y goma xantano (Xantural 180®).
- 60 12. Forma farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, **caracterizada** porque el componente (c) es como mínimo un antagonista de opioides seleccionado de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente compatible, principalmente una base, una sal o un solvato.

13. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque contiene al menos un principio activo como mínimo parcialmente en forma retardada.

5 14. Forma farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque cada uno de los principios activos de potencial abuso (A) está dispuesto en una matriz retardante.

15 15. Forma farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque el componente (C) y/o el componente (D) dado el caso presente también sirven como materiales de matriz retardante.

10 16. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque

15 z) se mezclan los componentes (A), (B) y (C) y el componente (D) dado el caso presente y se mezclan conjuntamente los componentes (a) a (f) dado el caso presentes o, si es necesario, se mezclan estos últimos por separado añadiendo el componente (C) y, dado el caso, (D),

20 y) la mezcla resultante o las mezclas resultantes se calientan en la extrusora como mínimo hasta el punto de reblandecimiento del componente (C) y se extruden a través de la abertura de salida de la extrusora mediante la aplicación de una fuerza,

25 x) el producto de extrusión, aún plástico, se separa y se conforma para obtener la forma farmacéutica o

w) el producto de extrusión separado, enfriado y dado el caso recalentado se conforma para obtener la forma farmacéutica,

25 realizándose las etapas y) y x) del procedimiento, y en dado el caso las etapas z) y w) del procedimiento, bajo atmósfera de gas inerte.

30 17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque la mezcla de los componentes según z) se realiza ya en la extrusora bajo atmósfera de gas inerte.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 ó 17, **caracterizado** porque las mezclas según z) se coextrudan o se extruden por separado.

35 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizado** porque la mezcla o las mezclas según z) se extruden a través de una boquilla con como mínimo un agujero.

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 19, **caracterizado** porque para su realización se emplea una extrusora de tornillo sin fin doble.

40 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 20, **caracterizado** porque el producto de extrusión se separa mediante rotura.

45 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 21, **caracterizado** porque el producto de extrusión tiene forma de cuerda y se conforma y separa con ayuda de rodillos de calandria de marcha opuesta, que presentan cavidades enfrentadas en su superficie lateral rotatoria.

50 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 21, **caracterizado** porque el producto de extrusión separado se pelletiza o se comprime para formar tabletas.

55 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 23, **caracterizado** porque como atmósfera de gas inerte se utiliza nitrógeno.

25. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15 que se puede obtener mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 24.

60

65

ES 2 289 542 T3

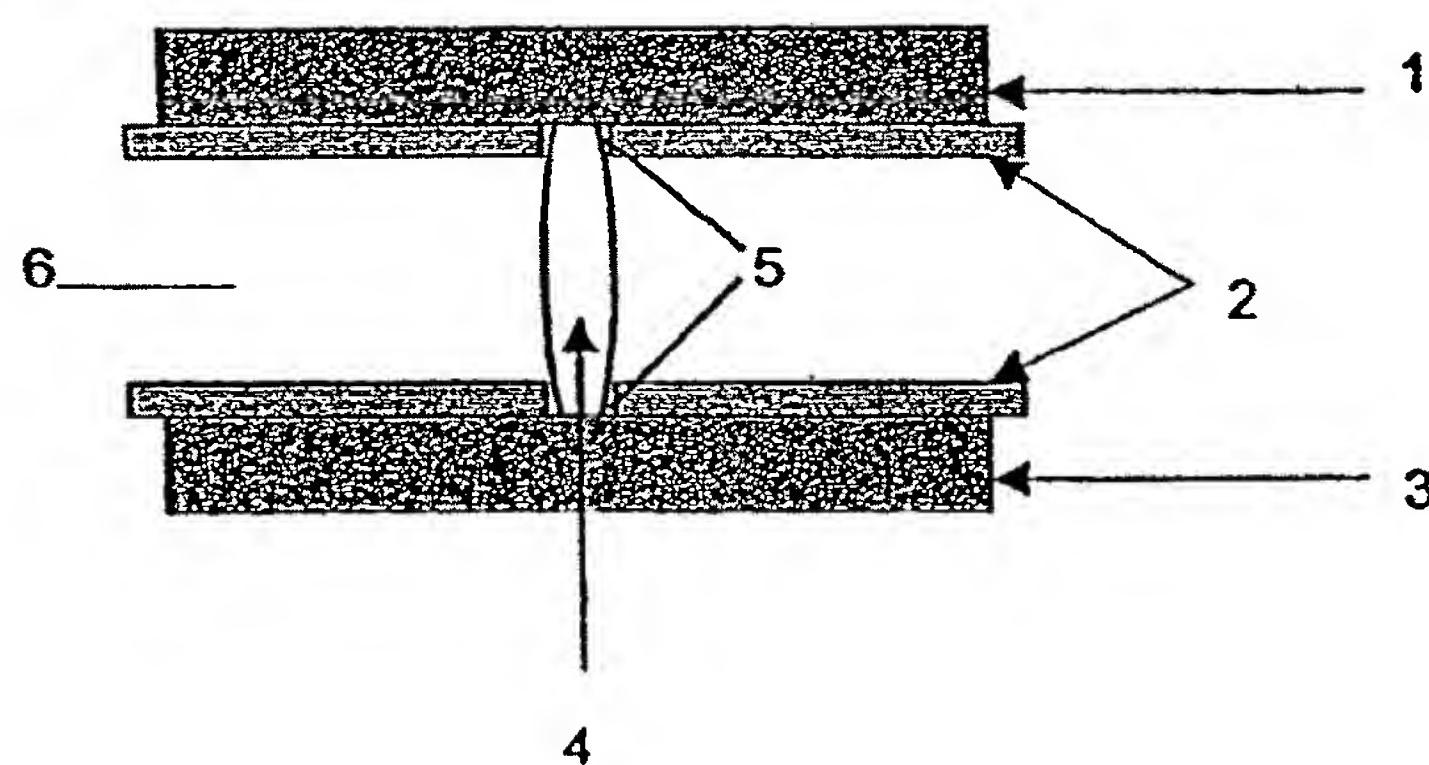


Fig. 1